Aus der Universitäts-Frauenklinik in Hamburg
(Universitäts-Krankenhaus Eppendorf)
Direktor: Prof. Dr. Th. Heynemann.

Beitrag zur Kenntnis der Schwangerschaftsglykosurie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität in Hamburg

vorgelegt von
Hans Kahl, Arzt
aus Melsungen.

Hamburg 1938.

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Hamburg
(Universitäts-Krankenhaus Eppendorf)
Direktor: Prof. Dr. Th. Heynemann.

Beitrag zur Kenntnis der Schwangerschaftsglykosurie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität in Hamburg

vorgelegt von
Hans Kahl, Arzt
aus Melsungen.

Hamburg 1938.

1. Berichterstatter: Doz. Dr. Dietel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Heynemann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität.

Da beim Diabetes mellitus der Organismus zur Kohlehydrat-Verbrennung in normalem Maße nicht befähigt ist und ebenso nicht in der Lage ist, die ihm angebotenen Hexosen als Glykogen zu speichern, kommt es zur Hyperglykaemie. Ueberschreitet der Blutzuckergehalt eine gewisse Höhe, so beginnt die Niere Zucker auszuscheiden: es kommt zur Glykosurie. So ist auch beim echten Diabetes ein renaler Faktor von Bedeutung. Diese Beteiligung der Niere tritt aber dann ganz in den Vordergrund, wenn es bei nicht erhöhtem, sondern normalem Blutzucker zur Glykosurie kommt. Klemperer war es, der 1896 zuerst eine solche bei nicht erhöhtem Blutzuckergehalt als „renaler Diabetes" beschrieb. Er war der Ansicht, daß die Nierenzelle selbst dem Blute den Zucker entziehe. Um die Anerkennung des renalen Diabetes als selbständige Stoffwechselanomalie wurde in der Folgezeit heftig diskutiert. Die meisten Autoren vertraten die Ansicht, daß die Ursache dieser Glykosurie in der Niere selbst zu finden sei.

von Mehring verdanken wir die Entdeckung, daß man eine dieser Diabetesform ähnliche Zuckerausscheidung im Harn auch experimentell erzeugen kann. Durch Injektion von Phlorrhizin, eines aus den Wurzelrinden von Kernobstbäumen gewonnenen Glykosids, bewirkte er eine Ausscheidung von Zucker bei normoglykaemischer Stoffwechsellage.

Wegen der weitgehenden Aehnlichkeit zwischen dem renalen und dem Phlorrhizindiabetes wurde das Phlorrhizin vielfach benutzt, um durch experimentelle Untersuchungen Aufschlüsse über das Wesen des renalen Diabetes zu erhalten. Vor allem waren es die Beobachtungen von Zuntz und v. Minkowski, die als Stützen der renalen Ursache der Glykosurie dienten.

Zuntz injizierte in eine Nierenarterie eines Hundes Phlorrhizin und fand, dass der Urin der betreffenden Niere schon 1—2 Minuten früher Zucker enthielt, als der der Gegenseite. Dem daraus abgeleiteten Schluß, daß das Phlorrhizin auf die Nierenzelle selbst einwirkt, fügte sich der Versuch v. Minkowski gut an. Er fand bei der Entfernung der Niere ein weitgehendes oder völliges Fehlen einer Blutzuckerbeeinflussung.

Im Gegensatz zum Pankreas hat das Phlorrhizin keinen Einfluß auf den Zuckerspiegel selbst, sondern nur auf seinen Uebertritt in den Harn. Fahr hat sich auf Grund eigener Untersuchungen und Beobachtungen später gegen die zentrale Stellung der Niere in dem Zustandekommen des renalen Diabetes gewandt. Er vertritt den Standpunkt, daß einer Glykosurie eine Störung in der Nierenfunktion nicht zugrunde liegen braucht, sondern daß eine relative Unversehrtheit der Nierenfunktion die Voraussetzung zur Ausscheidung von harnfähigen Substanzen wie von Zucker ist. Liegt eine Schädigung des Nierenparenchyms, und zwar des Zucker sezernierenden Teils vor, so wird nicht nur nicht eine Glykosurie auftreten, sondern im Gegenteil verschwinden. Diese Ansicht wird durch die Versuche mit Kanthariden von Richter, Luzzatto und Frank unterstützt. Sie beobachteten, daß sie bei genügend hohen Dosen von Kanthariden, die zu Laesionen der Nieren führten, keine Glykosurie mehr vorfanden. Fahr vermutet, daß der Einfluß von Giften (Phlorrhizin), der zur Zuckerausscheidung bei normalem Blutzucker führt, eine extrarenale Ursache haben muß. Einen ähnlichen Gedankengang finden wir bei Grevenstück, v. Moraczewsky und E. Lindner, die die für die Glykosurie ursächlich in Betracht kommenden Vorgänge nicht in der Niere suchen. Sie stehen auf dem Standpunkt, daß beim Phlorrhizin-Diabetes das Leberglykogen das Ausgangsmaterial darstellt.

Es ist deshalb die Ansicht geäußert worden, daß das Phlorrhizin die chemische Konstitution des Zuckers beeinflußt, sodaß es auf Grund dieser chemischen Veränderungen des Zuckers zu dessen Ausscheidung in der Niere kommt.

Dabei spielen dann noch sicher andere endokrinvegetativnevöse Beziehungen eine Rolle, die heute noch nicht eindeutig greifbar sind. Man braucht nur an das Auftreten von Zuckerausscheidungen im Harn im Anschluß an cerebrale Insulte (Gehirnerschütterungen,) cerebrale Erkrankungen (Hirntumoren, Encephalitis, Apoplexie, Lues cerebri), bei Hypophysenerkrankungen (Akromegalie) zu denken.

In das Gebiet der Zuckerausscheidung bei normalem Blutzucker gehört auch die Schwangerschaftsglykosurie. Man wird aber trotzdem nicht ohne weiteres diese Schwangerschaftsglykosurie dem renalen Diabetes gleichstellen, da der Schwangerschaftsstoffwechsel in jedem Falle eine besondere Beachtung verdient, und eine Schwangerschaftsglykosurie allein schon durch die zeitliche Bindung eben an die Schwangerschaftsdauer den Einfluß von Ei und Placenta in der Entstehung dieser Stoffwechselanomalie hinreichend betont.

Der Kohlehydratstoffwechsel zeigt in der Schwangerschaft überhaupt schon gelegentliche Abweichungen von der Norm. So finden wir häufig eine geringe Zuckerausscheidung bei normaler Kost, und die Blutzuckerkurve zeigt nach einer Belastung in einer großen Zahl der Fälle ein verzögertes Absinken zu normalen Grenzen. Von einer Schwangerschaftsglykosurie sprechen wir aber erst dann, wenn die Schwangere mindestens zwei Gramm Zucker täglich ausscheidet. Außerdem muß, um die Diagnose zu sichern, sowohl die Diät, als auch die Regelung der Lebensweise ohne Einfluß auf die Zuckerausscheidung selbst sein. Der Blutzucker muß sich immer in normalen Grenzen halten.

Die Ursache dieser Schwangerschaftsanomalie ist bisher immer unklar gewesen. Sicher erscheint nur, daß die Schwangerschaft mit ihrer innersekretorischen Umstellung einen Einfluß auf das Entstehen und den Verlauf dieser Erkrankung hat. Alle Versuche, diese Stoffwechselanomalie zu beeinflussen, sind ohne Erfolg geblieben. L. Nürnberger berichtete 1936 in der Sitzung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynaekologie in Rostock über zwei Fälle von Schwangerschaftsglykosurie, die er mit dem Nebennierenrindenpräparat Cortigen günstig beeinflußte. H. Dietel teilte im Zentralblatt für Gynaekologie seine Erfahrungen in der Behandlung der Schwangerschaftsglykosurie mit einem Nebennierenrindenpräparat mit. Ihm ist es in einem Falle von Schwangerschaftsglykosurie gelungen, die Zuckerausscheidung durch das Nebennierenrindenpräparat Cortigen in Verbindung mit Vitamin C zum Verschwinden zu bringen.

So harmlos die Schwangerschaftsglykosurie als solche auch ist, so zeigt eine andere Beobachtung von H. Dietel, der das Entstehen eines echten Diabetes hieraus beobachtete, doch an, daß sie der ständigen Ueberwachung bedarf.

Wir sehen, daß in das Gebiet des renalen Diabetes — charakterisiert als die Zuckerausscheidung bei normalem Blutzucker — verschiedene Bilder fallen, die sich untereinander wieder nicht unerheblich unterscheiden.

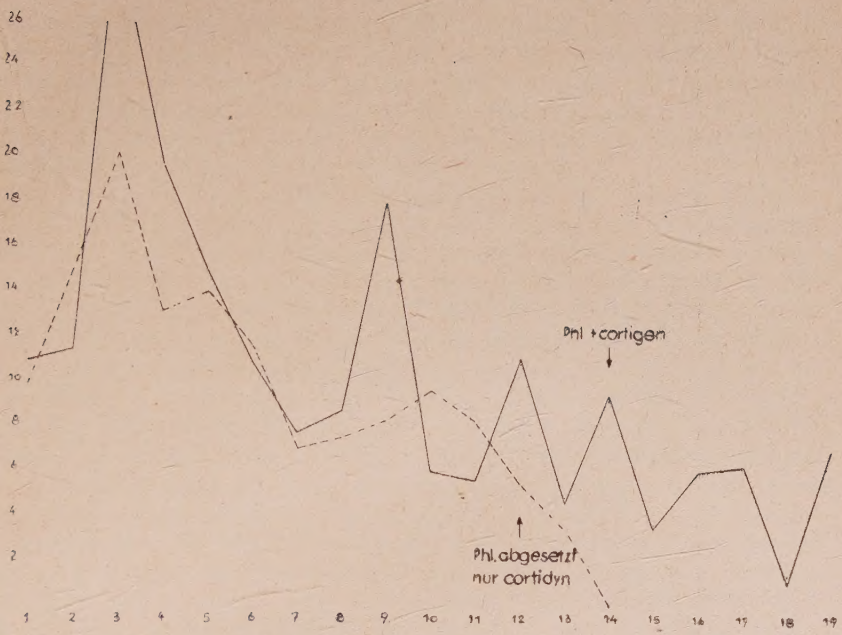
Wenn man nun versuchen will, in diesen Fragen weiterzukommen, so wird man bei der Seltenheit des klinischen Krankheitsbildes nicht um den Tierversuch herumkommen, wenngleich auch hier betont werden muß, daß sich die Ergebnisse des Tierversuches keineswegs einfach auf den Menschen übertragen lassen; dazu ist die Vielgestaltigkeit der hineinspielenden Regulationen zu groß und unübersichtlich. Unter den Versuchen, die Schwangerschaftsglykosurie therapeutisch

zu beeinflussen, sei auf die oben angegebene Beobachtung von H. Dietel hingewiesen, der bei einem ausgesprochenen Fall einer solchen mit der Verabfolgung von Nebennierenrindenhormon ein Verschwinden der Zuckerausscheidung beobachten konnte. Als die Patientin später zur Sektion kam, ergab die histologische Untersuchung der endokrinen Drüsen nur an den Nebennieren Veränderungen. Diese bestanden im inneren Anteil der Zona fasciculata und besonders in der Zona reticularis in einer weitgehenden Auflösung der Zellstränge. Das interstitium der Rinde in dieser Gegend zeigte eine starke oedematöse Auflockerung.

Wenngleich auch Dietel selbst zur Vorsicht in der Deutung dieser Bilder mahnt, da bei dieser Patientin eine Sepsis zum Tode führte, und da die vorgefundenen Nebennierenveränderungen häufig in völlig gleichartiger Weise bei Sepsisfällen beobachtet werden, so hat die Tatsache einer günstigen Beeinflussung einer Schwangerschaftsglykosurie uns zu den folgenden experimentellen Untersuchungen Anlaß gegeben.

Wir haben bei 6 Hunden, die wir durch Injektion von Phlorrhizin glykosurisch gemacht hatten, versucht, die Zuckerausscheidung durch Einspritzungen von Nebennierenrindenhormon (Cortidyn) zu beeinflussen. Die Möglichkeit, eine durch Phlorrhizin hervorgerufene Glykosurie zu beeinflussen, besteht in der Literatur wohl. So berichten Campanacci und C. Pezzarossa über Herabsetzung der Phlorrhizin-Glykosurie durch Schwefelpräparate. Dasselbe hat auch Campanacci mit C. Feretti mit Vitamin B erreicht. Graus berichtet, daß er bei Ratten, die durch Injektion von 50 mg Phlorrhizin glykosurisch gemacht worden waren, durch Exstirpation der Nebennieren die Zuckerausscheidung wesentlich herabsetzen konnte.

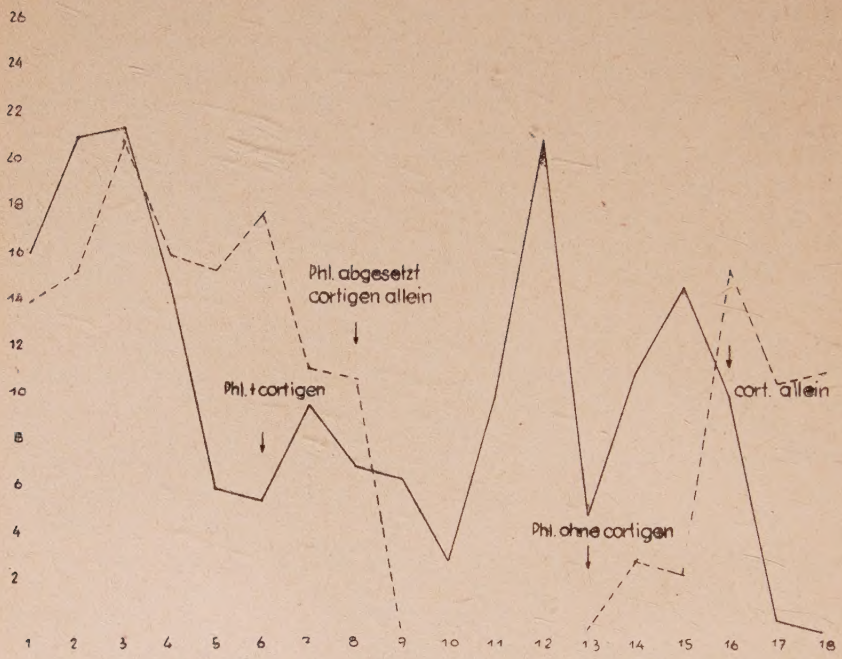
Bei unseren Versuchen wurden die Hunde durch Einspritzung von 2 ccm Phlorrhizinöl glykosurisch gemacht. Diese Zuckerausscheidung hielt solange an, als Phlorrhizin gegeben wurde. Ein Absetzen des Phlorrhizins ließ Glykosurie — wie ja bekannt — prompt verschwinden. Wurde nun zum Phlorrhizin Nebennierenrindenhormon gegeben, so bestand die Zuckerausscheidung weiter. Das Betrachten der Werte legt allerdings den Gedanken nahe, daß die Glykosurie vielleicht geringer geworden ist. Die Werte, die allein durch Phlorrhizin erzielt worden sind, konnten bei gleichzeitiger Verabfolgung von Phlorrhizin und Cortidyn nicht mehr festgestellt werden. Doch spielen bei der Bewertung der Ergebnisse so viele Faktoren



Zuckerausscheidung bei Hund A (——) und Hund B (– – –) nach Phlorrhizininjektion und Kombination von Phlorrhizin und Nebennierenrindenhormon.

eine Rolle, daß nicht völlig eindeutige und klare Ergebnisse nicht zu irgendwelchen Schlußfolgerungen verleiten dürfen.

Nach Abschluß der Versuche wurden die Hunde mit Chloroform getötet. Bei der Sektion ergaben sich makroskopisch keinerlei Besonderheiten. Zur histologischen Untersuchung wurden folgende Organe herangezogen: Leber, Niere, Nebenniere, Pankreas und Schilddrüse. Die Fixierung geschah durch 10%iges Formalin, für Leber und Niere außerdem durch absoluten Alkohol. Untersucht wurden Präparate nach Paraffineinbettung und Gefrierschnitte. Färbungen wurden vorgenommen mit Haematoxylin-Eosin, ferner für Leber, Niere, Nebenniere zur Fettfärbung Haematoxylin-Scharlachrot, für Leber und Niere schließlich Haematoxylin-Best'sches Karmin zur Glykogendarstellung. Es wurden ferner die entsprechenden histologischen Präparate einiger normaler Hunde zum Vergleich mit den untersuchten Organen unserer Versuchstiere benutzt.



Hund C (——) und Hund D (– – –) nach Phlorrhizininjektionen in Kombination von Nebennierenrindenpräparat.

Niere: Die Glomerulusschlingen waren zart und gut mit Blut gefüllt. An den Harnkanälchen ergibt sich im Haematoxylin-Eosin gefärbten Schnitt im Bereiche der Markrindengrenze eine ausgesprochene, mehr oder weniger hochgradige wabig-vakuolige Beschaffenheit des Zelleibes der geraden Hauptstückabschnitte (Uebergangsabschnitte). Bei Fettfärbung zeigt sich, daß diese Zellen in verschiedenem Grade, aber immer ziemlich reichlich, kleine bis mittelgroße Fetttröpfchen enthalten, am reichlichsten bei den Hunden B und D. Die übrigen Kanälchenabschnitte lassen keine Besonderheiten erkennen; Glykogen ist nirgends nachzuweisen.

Zu dem beobachteten Fettgehalt der Kanälchen an der Markrindengrenze ist zu bemerken, daß man nach Henschen u. a. beim Hund diesen Befund unter völlig normalen Verhältnissen sehr oft erhebt. Oft ist infolge dieser Fettablagerung schon makroskopisch an der Markrindengrenze eine feine gelbliche radiäre Streifung sichtbar. Die Fettmenge wechselt bei

gesunden Hunden innerhalb weiter Grenzen; Fett kann nahezu oder völlig fehlen, ist aber oft auch in sehr reichlichem Maße abgelagert. Henschen ist der Meinung, daß die Fettmenge in Beziehung zum allgemeinen Ernährungszustand des Tieres steht; bei mageren Hunden ist sie fast niemals hochgradig, am stärksten dagegen bei älteren fetten Hunden.

Leber: Die Kerne der Leberzellen sind ohne Abweichungen, der Zelleib zeigt sich in wechselndem Maße und in Abhängigkeit vom jeweiligen Glykogengehalt mehr oder weniger wabig-vakuolär bis pflanzenzellartig. Die Leber von Hund C ist glykogenfrei, der Zelleib entsprechend von dichter feinkörniger Beschaffenheit. In den übrigen Fällen findet sich bald reichlich, bald weniger reichlich Glykogen, am meisten bei Hund B und D. Bei Hund B ergibt sich eine diffuse, ziemlich erhebliche großtropfige Leberzellverfettung der zentralen Läppchenabschnitte. Die Leber der übrigen Hunde läßt keine Fettablagerungen erkennen.

Nebenniere: Im Haematoxylin-Eosin gefärbten Schnitt sind die Rindenepithelien in Abhängigkeit von dem verschiedenen Lipoidgehalt der einzelnen Zonen und vom Gesamtlipoidgehalt groß, hell und wabig-vakuolär oder klein, dunkel mit dichtem Zelleib ausgestattet. Die Nebennierenrinde enthält bei allen 6 Hunden reichlich Lipoid, bei Hund B und D etwas mehr, als bei den übrigen. Besonders lipoidreich ist stets die äußere Fasciculatahälfte. Die Zona glomerulosa, die innere Fasciculatahälfte und besonders die Zona reticularis sind durchschnittlich etwas lipoidärmer. Es zeigt sich dies namentlich, wenn der Lipoidgehalt der Rinde im ganzen geringer ist. Andererseits können aber auch die Rindenzellen aller Zonen recht lipoidreich sein. Am Nebennierenmark lassen sich beim Vergleich unserer Versuchshunde mit Normalhunden keine Besonderheiten feststellen.

Pankreas: Am drüsigen Parenchym und an den Langerhans'schen Inseln lassen sich keine morphologischen Veränderungen nachweisen.

Schilddrüse: Die Follikel sind meist mittelgroß, jedoch etwas wechselnd. Das Follikelepithel ist flach, nur bei Hund D finden wir es kubisch und etwas heller, ähnlich auch bei Hund E, aber nicht so ausgesprochen und deutlich wie bei D. Das Kolloid zeigt durchweg homogene Besonderheit und ist gut und gleichmäßig färbbar. Nur bei Hund D zeigen sich hier und da Follikelgruppen mit etwas heller gefärbtem Kolloid.

Ueberblicken wir das Ergebnis der histologischen Untersuchungen, so müssen wir feststellen, daß sich keine bestimmten Beziehungen zwischen den erhobenen Befunden und den bei den einzelnen Tieren vorliegenden Versuchsbedingungen aufstellen lassen.

Zusammenfassung.

Die bei Hunden durch die Injektion von Phlorrhizin hervorgerufene Glykosurie ließ sich durch Injektion von Nebennierenrindenhormon (Cortidyn und Cortigen) nicht beeinflussen. Die Höhe der Zuckerausscheidung richtete sich allein nach den wechselnden Gaben von Phlorrhizin.

Auch die histologischen Untersuchungen der Leber, der Nieren, Nebennieren, vom Pankreas und der Schilddrüsen ergaben keine Abweichungen von den Normalbildern. Die Tatsache, daß in einigen Fällen von Schwangerschaftsglykosurie die Höhe der Zuckerausscheidung durch Gaben von Nebennierenrindenpräparaten sich beeinflussen ließ, zeigt eben, daß bei dieser Erkrankung andere, speziell an die Schwangerschaft gebundene, innersekretorische Umstellungen vorhanden sind, die durch die Phlorrhizinglykosurie nicht erzielt werden.

Literatur.

1. D'Allessandria, Eduardo: Einfluß des Phlorrhizins auf die Blutzuckerkurve nach Glykosebehandlung. Ref. Kongr. Ztr. Bl. f. ges. inn. Med. 82/30.
2. Aschoff, L.: Pathologische Anatomie, Allgemeiner Teil 358.
3. Battistini und Herlitzka: Glykaemie u. Glykosurie nach Phlorrhizininjektion. Giorn. Accad. med. Torino 97 Pte 2,54; 1934.
4. Campanacci, D. und Ferretti, G.: Wirkung von Vitamin B auf die Phlorrhizinglykosurie. Giorn. chin. med. 16/1023/1935.
5. Campanacci, D. und Pezzarossa, C.: Arch. Sci. med. 59/847/1935.
6. Dietel, H.: Die Schwangerschaftsglykosurie. Ztr. Bl. Gyn. 1937/12/700.
7. Dibold: Einfluß der Nebenniereninsuffizienz auf den Diabetesverlauf. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 178/384.
8. Evens, G.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 32/1246; 1935.
9. Fahr: Zur Frage des sogenannten renalen Diabetes. Virchow Arch. 223/S. 211.
10. Fahr: Renaler Diabetes. Handb. d. spez. Path. Anatomie und Histologie VI/1. 275.
11. Grevenstück, A: Ueber freien und gebundenen Zucker in Blut und Organen. Ascher-Spiro: Ergebnisse der Physiologie 28/228.
12. Govaeta, P.: Der Mechanismus der Zuckerausscheidung beim Pankreas- und renalem Diabetes. Ref. Kongr. Ztr. Bl. ges. inn. Med. 89/489.
13. Hetmyi: Ueber Phlorrhizinglykosurie mit besonderer Rücksicht auf die beiderseitigen haematogenen Nierenerkrankungen. Wien. Arch. inn. Med. 10/1925.
14. Hecht: Zur Frage des renalen Diatetes. Med. Klin. 1928/41.
15. Henschen Folke: In Jost: Spez. path. Anat. der Haustiere. B. III. 1. Abt. S. 200 und 232.

16. Klemperer: Ueber regulator. Glykosurie und renalen Diabetes. Berl. klin. Woschr. 1896/25.

17. Lambrecht, A.: Phlorrhizin und die Phosphorausscheidung mit dem Harne. C. r. Soc. Biol. Paris 122/468; 1936.

18. Lambrecht, A.: Dephosphorylisierung beim Phlorrhizindiabetes des Hundes. C. r. Soc. Biol. Paris 122/72; 1936.

19. London, E. S. und Kotschneff, Nina: Das Wesen des Phlorrhizindiabetes. Ref. Kongreß Ztr. Bl. f. ges. inn. Med. 7./327.

20. Dieselben: II. Mitteilung. Kongr. Ztr. Bl. f. ges. inn. Med. 82/240.

21. Moraczewsky, W. v. und Lindner, E.: Verhalten der Zucker-, Milchsäure- und Phosphorsäureausscheidung im Harne nach Adrenalin- und Phlorrhizininjektionen unter Berücksichtigung der Blutzuckerwerte. Dtsch. Arch. f. klin. Med. CXXXI 4/6 432.

22. Mehring v. Ueber Diabetes mellitus. Ztschr. klin. Med. 14 u. 16.

23. Minkowski v. Untersuchungen über den Diabetes melitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 31.

24. Nelson, E.: The Effect of Phlorrhizin upon glomular filtration. Ref. Kongr. Ztr. Bl. f. ges. inn. Med. 85/504.

25. Nürnberger: Zwei Fälle von Schwangerschaftsglykosurie. Sitzung d. Nordwestdtsch. Ges. für Gynaekologie, 1933.

26. Okada: Ueber die Veränderung des Blutzuckers, der Blutmilchsäure, des Glykogengehaltes der Leber und des Muskels sowie des Adrenalingehaltes der Nebennieren bei komb. Injektion von Phlorrhizin und Diuretin, Pikrotoxin oder Adrenalin. Ref. Kongr. Ztr. Bl. f. ges. inn. Med. 89/673.

27. Thannhauser: Zur Frage des sog. renalen Diabetes. Z. klin. Med. 105 H. 3/4 448.

Lebenslauf.

Am 27. Mai 1906 wurde ich als Sohn des Kreisarztes Dr. Johs. Kahl und seiner Ehefrau geb. Müller in Melsungen geboren. Nach 3jährigem Besuch der Volksschule war ich Schüler der Realgymnasien in Melsungen, Marburg und Kassel, wo ich Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1927 war ich an der medizinischen Fakultät der Universität Marburg immatrikuliert. Die letzten vorklinischen Semester studierte ich in München, wo ich das ärztliche Vorexamen ablegte. Von den klinischen Semestern absolvierte ich eines in Halle, die übrigen in München. Im Juli 1933 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen mit „gut".

Das praktische Jahr verbrachte ich am Krankenhaus Rechts der Isar, München, am Städtischen Entbindungsheim in Kassel und am Universitäts-Krankenhaus Eppendorf. Als Assistent bezw. Volontärassistent arbeitete ich am Vereinshospital, U.-K. Eppendorf, A. K. St. Georg und an der Frauenklinik Finkenau. Seit Juli 1937 bin ich Vertreter verschiedener praktischer Aerzte, u. a. Vertreter nach § 14 der Zulassungsordnung.

DRUCK VON
AUGUST TEMME
ROTENBURG I. HANN.